

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 26 April 2001 (26.04.01)	
International application No. PCT/JP00/05519	Applicant's or agent's file reference KP-5542-PCT
International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date (day/month/year) 23 August 1999 (23.08.99)
Applicant MIYACHI, Hiroyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 19 March 2001 (19.03.01)

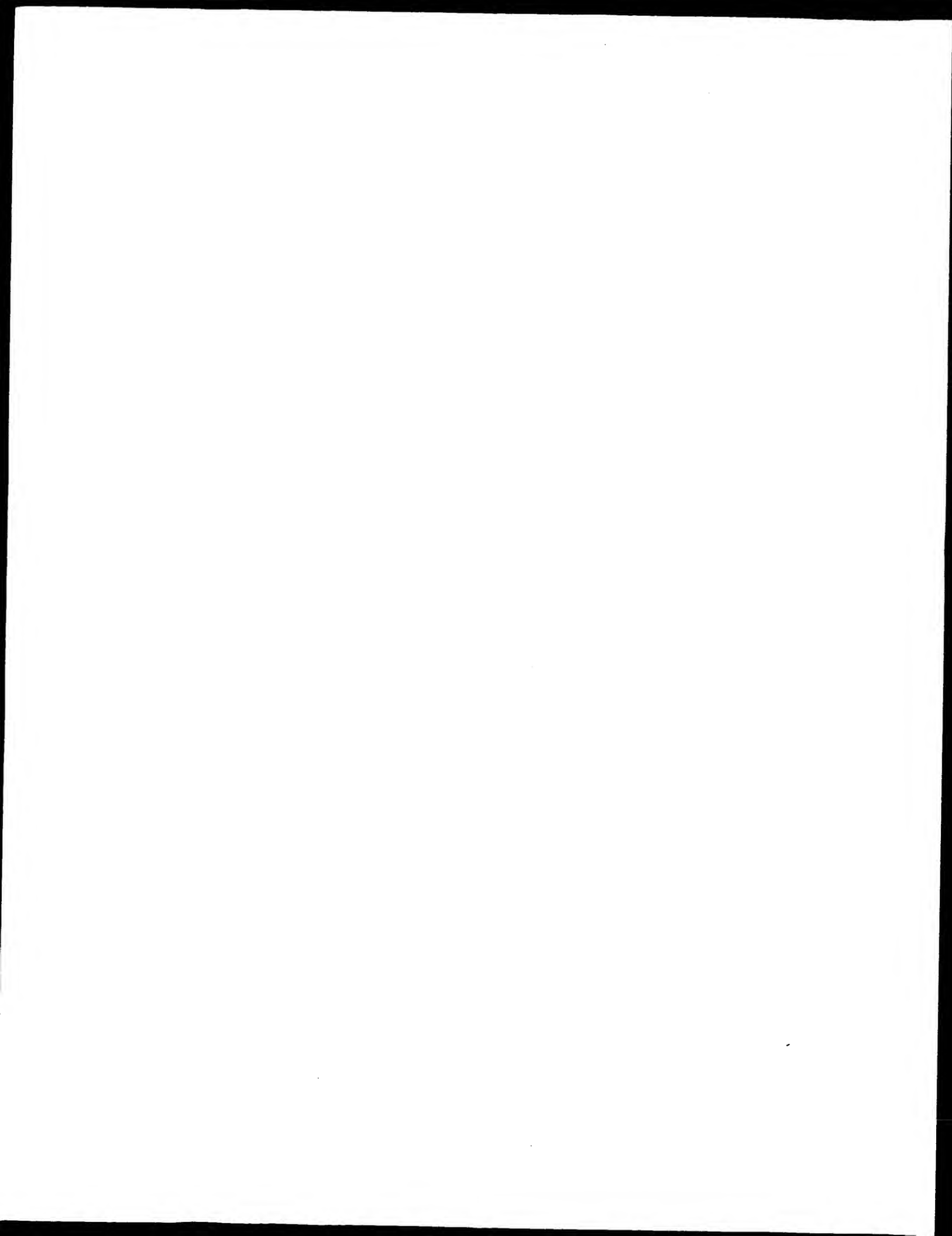
☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Henrik Nyberg Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 1 日 (01.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/14349 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 277/34,
A61K 31/426, A61P 3/06, 3/10, 43/00

雅樹 (TSUNODA, Masaki) [JP/JP]; 〒344-0062 埼玉県
春日部市粕壁東2-2-2 リバーサイドメゾン201 Saitama
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05519

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 18 日 (18.08.2000)

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒
102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビ
ル7階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/235527 1999 年 8 月 23 日 (23.08.1999) JP
特願2000/242706 2000 年 8 月 10 日 (10.08.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台
2丁目5番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

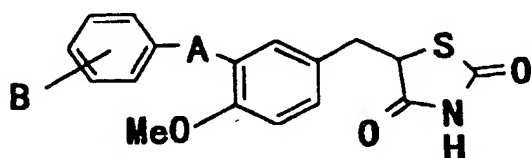
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地弘幸 (MIY-
ACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市
大字久下1676-41 Saitama (JP). 野村昌弘 (NOMURA,
Masahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町
友沼6607-7 Tochigi (JP). 棚瀬隆宏 (TANASE, Takahiro)
[JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼4657-9
Tochigi (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒
329-0205 栃木県小山市間々田356-1 Tochigi (JP). 角田

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED BENZYLTHIAZOLIDINE-2,4-DIONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体



(1)

(57) Abstract: Novel benzylthiazolidine-2,4-dione
derivatives which bind as ligands to human peroxisome
proliferator-activated receptor (PPAR) to thereby
activate the receptor and exert antihyperglycemic
and antihyperlipidemic effects; and a process for
the preparation thereof. Specifically, substituted
benzylthiazolidine-2,4-dione derivatives represented by
general formula (1), pharmaceutically acceptable salts

thereof, or hydrates of both; and a process for the preparation of them: wherein A is -CH₂CONH-, -NHCONH-, -CH₂CH₂CO-, or
-NHCOCH₂-; B is C₁-C₄ lower alkyl, C₁-C₃ lower alkoxy, halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, substituted or unsubstituted
phenyl, substituted or unsubstituted phenoxy, or substituted or unsubstituted benzyloxy.

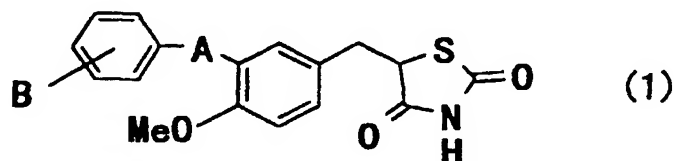
[続葉有]

WO 01/14349 A1

(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)のリガンドとして受容体に結合して活性化し、血糖低下作用、脂質低下作用を示す新規な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びそれらの製造法を提供する。

一般式(1)



[式中、A の結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。

明 細 書

置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体

技術分野

本発明は核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR と略す) アゴニスト、特にヒト PPAR アゴニストとして糖尿病や高脂血症等の代謝性疾患の予防及び/又は治療に有効な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム (α 型、 β (又は δ) 型、 γ 型) がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ (*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子 (例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ) 及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白 (AI、AII、CIII) 遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR β は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点では PPAR β の生理的意義については不明である。PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している (*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907)。この様に PPAR の各アイソフォーム

は特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

又、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(*J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 29577)、PPAR α の活性化と血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用との関連が強く示唆されている。

一方、従来より高脂血症治療薬としてはフィブラート系薬剤やスタチン系薬剤が汎用されている。しかしフィブラート系薬剤ではコレステロール低下作用が弱く、一方スタチン系薬剤では遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用は弱い。またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、フィブラート系薬剤が広範な薬理作用を示す事がその原因として考えられている。

一方、II型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に対する治療薬であり、血糖低下作用、高インスリン血症改善作用等を示す一連のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体であるトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンの主要な細胞内標的タンパク質がPPAR γ であり、これらの薬物はPPAR γ の転写活性化を増大させる事が判明している(*Endocrinology.*, 1996, 137, 4189, *Cell.*, 1995, 83, 803, *Cell.*, 1995, 83, 813)。従って、PPAR γ の転写活性化を増大させるPPAR γ 活性化剤(アゴニスト)は血糖低下薬として重要である。

この様にPPARという転写因子の脂肪細胞に対する機能及び糖代謝並びに脂質代謝調節機構に関する役割を考えると、PPAR特にヒトのPPARリガンドとして直接結合しヒトPPARを活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカニズムによる血糖低下作用及び/又は血中脂質(コレステロール及び中性脂質の双方)低下作用を示す化合物としての医薬用途が期待されるわけである。

PPAR α のリガンドとしてPPAR α に対する親和性を有する化合物に

はアラキドン酸の代謝物である LTB_4 の他にシトクローム P-450 による酸化を介して生じる HETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)や HEPE(ヒドロキシエイコサペンタエン酸)群のエイコサノイド、特に 8-HETE、8-HEPE 等が報告されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

また、トログリタゾンにおいては希に肝臓に対する重篤な副作用の発生が報告されていて有効でかつ安全性の高い II 型糖尿病治療薬の開発が求められている。

ところで、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の類似構造化合物としては特開昭 55-22636 号、特開昭 60-51189 号、特開昭 61-85372 号、特開昭 61-286376 号、特開平 1-131169 号、特開平 2-83384 号、特開平 5-213913 号、特開平 8-333355 号、特開平 9-48771 号、特開平 9-169746 号、ヨーロッパ特許公開第 0441605 号、W0-92/07839 号等のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体等が知られている。しかし、これらの化合物は何れも本発明化合物とは構造を異にするチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体である。

PPAR α 作動作用を報告している特許等に関しては、W0-97/25042 号、W0-97/36579 号等が報告されているが、これらは何れも本発明化合物とは構造が異なり、又 PPAR α の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

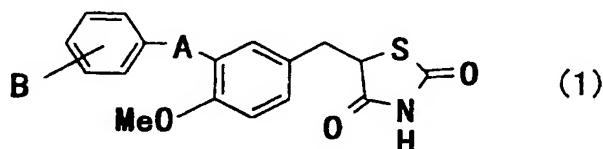
高脂血症も糖尿病も動脈硬化の危険因子であり、動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症の予防という観点から有効で安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床上望まれている。

発明の開示

本発明者らは、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬として有効性及

び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPAR の脂質代謝に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が優れたヒト PPAR 転写活性化作用を有し、血糖低下作用、脂質低下作用を示す事を見出し本発明を完成した。

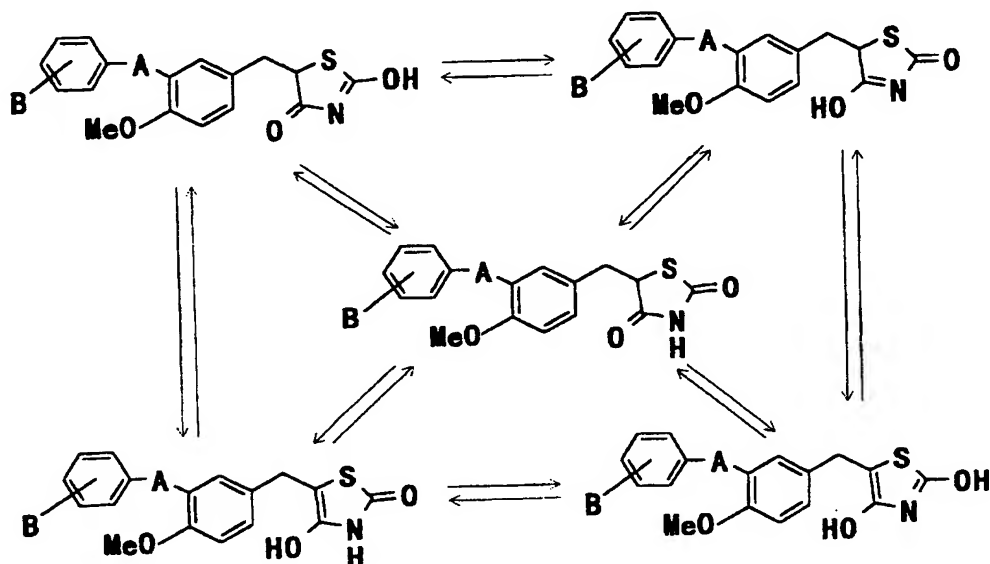
即ち本発明は一般式(1)



[式中、A の結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩があげられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、チアゾリジン-2,4-ジオン環部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

更に一般式(1)で表される化合物には、種々の互変異性体の存在が考えられる。例えば次式に示すようである。



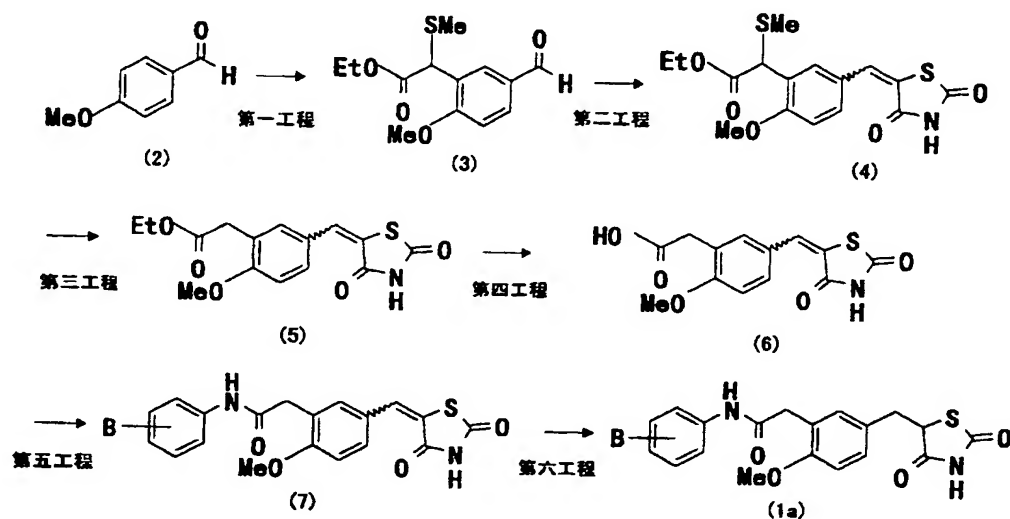
[式中、A の結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]

前記一般式(1)においては、これらの異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

本発明の一般式(1)において、「炭素数 1 から 4 の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 4 のものが挙げられる。「炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数 1 から 3 のものが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。「無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオ

キシ基」で許容される置換基は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基及びハロゲン原子が挙げられる。

本発明によれば上記一般式(1)のうち A 部分の結合様式が $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$ である化合物(1a)は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。

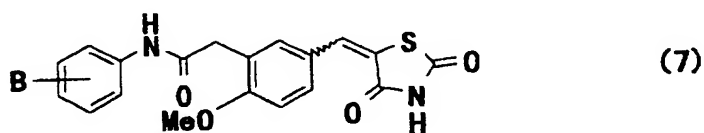


即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$ である化合物(1a)は、4-メトキシベンズアルデヒド(2)に 2-クロロ-2-(メチルチオ)酢酸エチル (*Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 915)をルイス酸存在下反応させる(第一工程)事により得られる 2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(3)に触媒存在下チアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第二工程)、得られた 2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(4)のメチルチオ基を除去し(第三工程)、得られた 2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(5)のエチルエステル部分を加水分解(第四工程)して得られる 2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸(6)に

一般式(8)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ(第五工程)た後得られた一般式(7)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]の二重結合を還元する(第六工程)ことにより製造することができる。

第一工程の反応は塩化メチレン、クロロホルム、ニトロベンゼン等の溶媒中にて実施する事ができる。ルイス酸としては塩化アルミニウムや塩化すず、三フッ化ホウ素等を用いる事ができる。反応温度としては-20℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第二工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、エタノール、酢酸等の溶媒中または無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃

にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第三工程の反応は酢酸や塩酸等の溶媒中金属亜鉛や亜鉛アマルガム、亜鉛-銅合金を作用させる事により実施する事ができる。反応温度としては -10°C から 100°C にて、好適には 0°C から室温にて実施する事ができる。

第四工程の反応は酸性条件下で行う事ができる。酸性条件としては塩酸、硫酸、酢酸、リン酸及びそれらの混合物、さらにこれらの酸とスルホラン等の有機溶媒との混合溶媒等が用いられる。反応温度としては 0°C から 150°C にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第五工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

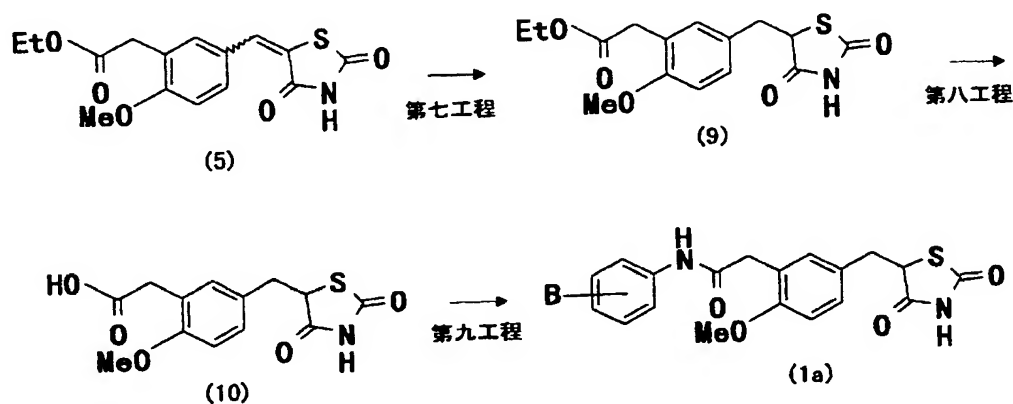
カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又

はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては -20℃ から 100℃ にて、好適には 0℃ から 50℃ にて実施する事ができる。

第六工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 1kgf/cm² から 5kgf/cm² で実施する事ができる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

また、上記一般式(1)のうち A 部分の結合様式が -NHCOCH₂- である化合物は例えば以下の方法によっても製造することができる(スキーム 2)。



スキーム 2

即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が -NHCOCH₂- である化合物(1a)は [5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(5)を還元(第七工程)して得られる [5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(9)を加水分解(第八工程)して得られる 2-[5-[(2,4-

ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]
酢酸(10)に

一般式(8)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させ(第九工程)る事により製造することができる。

第七工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 1kgf/cm² から 5kgf/cm² で実施する事ができる。反応温度としては 0℃ から 100℃ にて、好適には室温から 80℃ にて実施する事ができる。

第八工程の加水分解反応は酸性条件下で行う事ができる。酸性条件としては塩酸、硫酸、酢酸、リン酸及びそれらの混合物、さらにこれらの酸とスルホラン等の有機溶媒との混合溶媒等が用いられる。反応温度としては 0℃ から 150℃ にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第九工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

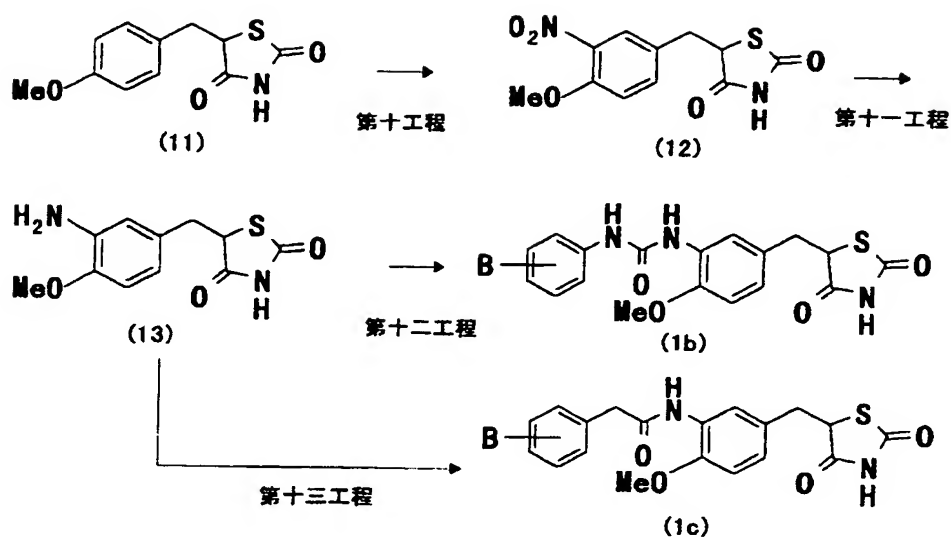
反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基と

して例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げら挙げられる。反応温度としては-20℃から100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

また、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH₂CONH-(1c)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 3)。

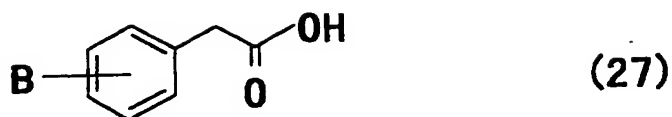


スキーム 3

即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が -NHCONH- (1b)か又は $\text{-CH}_2\text{CONH-}$ (1c)である化合物は 5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(11)をニトロ化し(第十工程)、得られた 5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(12)を還元する(第十一工程)事によって得られる 5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(13)に一般式(26)



[式中、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物か又は一般式(27)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を縮合させる(第十二工程、第十三工程)ことにより製造することができる。

第十工程の反応は塩化メチレンやクロロホルム等の溶媒中又は無溶媒にて濃硝酸や発煙硝酸、濃硝酸と濃硫酸の混合物(混酸)等のニトロ化剤を作用させる事により実施する事ができる。反応温度としては -20°C から 120°C にて、好適には 0°C から 100°C にて実施する事ができる。

第十一工程の反応は、パラジウム担持活性炭、ロジウム担持活性炭や酸化白金等の触媒を用い、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中 1kgf/cm^2 から 5kgf/cm^2 の水素圧下にて還元反応を行う事により実施する事ができる。反応温度としては 0°C から 100°C にて、好適には室温から 80°C にて実施することができる。

第十二工程の反応は酢酸エチル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては -20°C から 150°C にて、好適には 0°C から 100°C にて実施することができる。

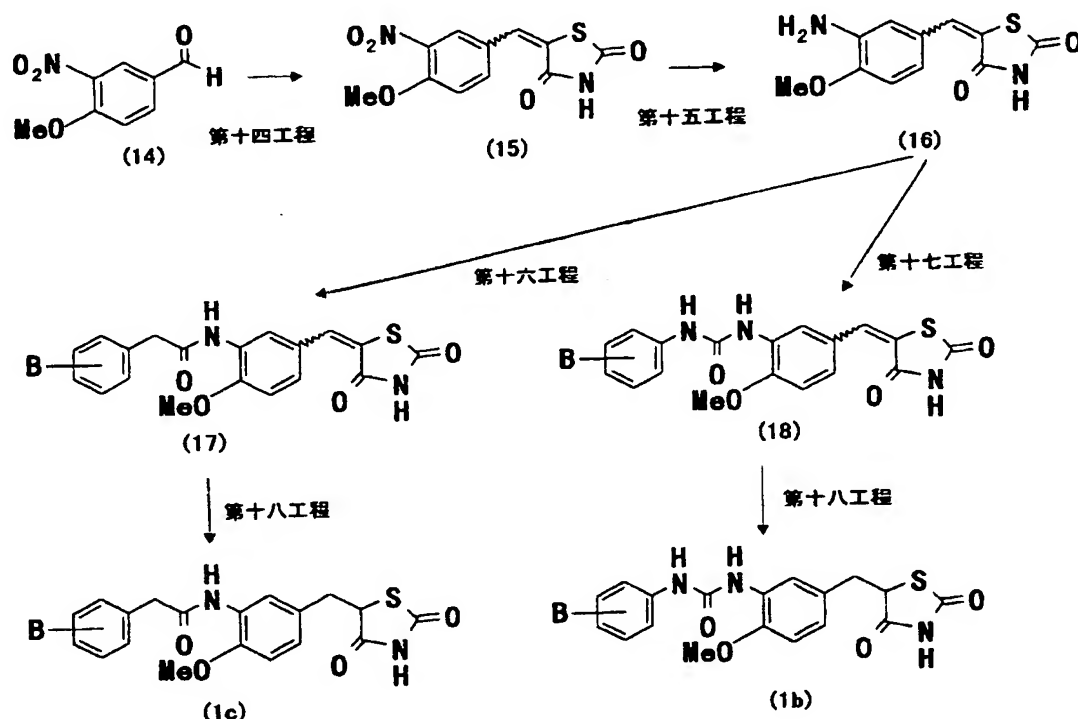
第十三工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下を実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

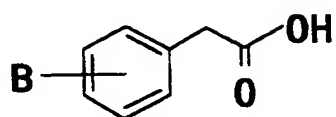
縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

さらに、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH₂CONH-(1c)である化合物は以下の方法によっても製造することができる(スキーム 4)。



スキーム 4

即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が-NHCONH-(1b)か又は-CH₂CONH-(1c)である化合物は 4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(14)にチアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第十四工程)、得られた 5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(15)のニトロ基を還元する(第十五工程)事によって得られる 5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(16)に一般式(27)



(27)

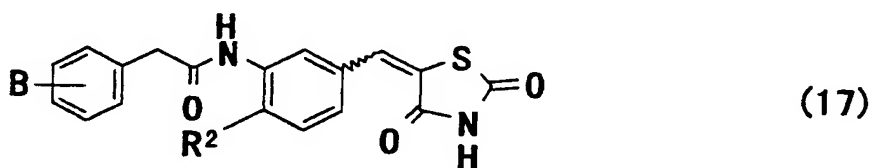
[式中、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフ

ルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物か又は

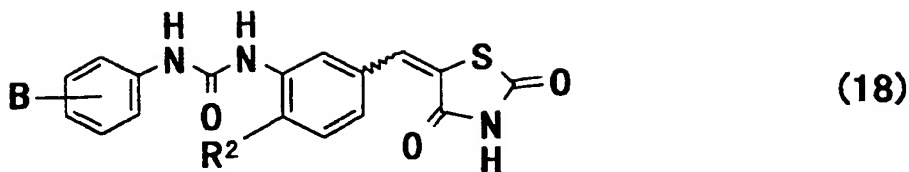
一般式(26)



[式中、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を縮合させ(第十六工程、第十七工程)得られた一般式(17)



[式中、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]又は一般式(18)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]

で表される化合物の二重結合を還元する(第十八工程)事により製造することができる。

第十四工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸等の溶媒中又は無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては0℃から150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第十五工程の反応は、すずや塩化すず(II)、すずアマルガム等を用い、エタノールやメタノール等のアルコールと塩酸との混合溶媒中にて還元する事により実施する事ができる。反応温度としては0℃から100℃にて、好適には室温から50℃にて実施することができる。

第十六工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下又は非存在下に実

施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

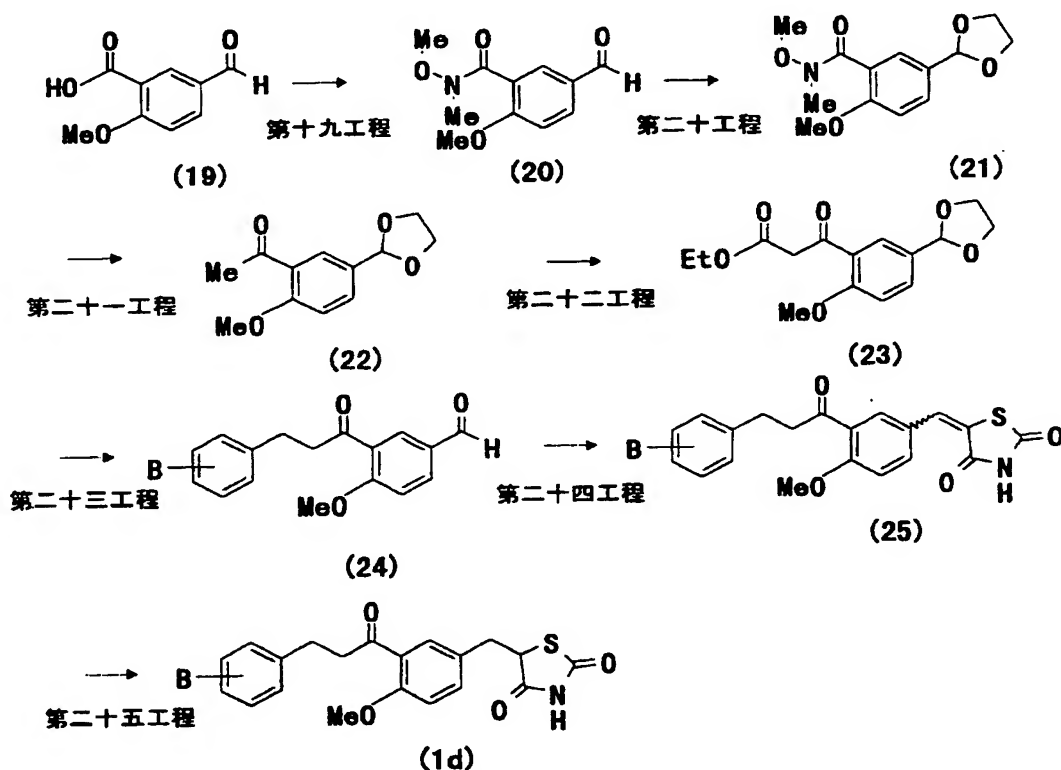
縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第十七工程の反応は酢酸エチル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては-20℃から 150℃にて、好適には 0℃から 100℃にて実施することができる。

第十八工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1 kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃から 100℃にて、好適には室温から 80℃にて実施する事ができる。

また、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ (1d)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム

5)。



スキーム 5

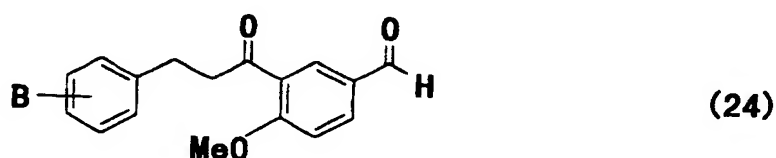
即ち、一般式(1)のうち A 部分の結合様式が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ (1d)である化合物は公知〔公開特許公報 平 1-316363〕の 5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(19)に *N*, *O*-ジメチルヒドロキシルアミンを作用させ(第十九工程)、得られた *N*-メトキシ-*N*-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(20)のホルミル基をエチレングリコールで保護(第二十工程)する事によって得られる *N*-メトキシ-*N*-メチル-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド(21)とよう化メチルマグネシウムを反応させ(第二十一工程)、得られた 3'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン(22)に塩基存在下炭酸ジエチルを作用させ(第二十二工程)、得られた 3-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酸エチル(23)に塩基存在下

一般式(28)



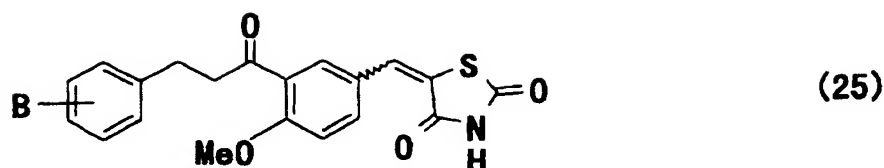
[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を作用させた後脱炭酸反応を行う(第二十三工程)事により得られる

一般式(24)



[式中、Bは炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物に触媒存在下チアゾリジン-2,4-ジオンを作用させ(第二十四工程)る事により得られる

一般式(25)



[式中、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物の二重結合を還元(第二十五工程)することにより製造することができる。

第十九工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

反応性誘導体を用いた反応の場合には、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのような

アルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては -20°C から 100°C にて、好適には 0°C から 50°C にて実施する事ができる。

第二十工程の反応はベンゼンやトルエン、キシレン等の溶媒中酸触媒存在下実施する事ができる。酸触媒としては硫酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、オキシ塩化リン、砒酸等を用いる事ができる。反応温度としては 0°C から 150°C にて、好適には溶媒の還流温度にて実施することができる。

第二十一工程の反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中にて実施する事ができる。反応温度としては -100°C から室温にて、好適には -80°C から 0°C にて実施する事ができる。

第二十二工程の反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中塩基存在下にて実施する事ができる。塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドやカリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては -20°C から 150°C にて、好適には 0°C から 50°C にて実施する事ができる。

第二十三工程の反応はまず、アルキル化反応はエーテルやテトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中塩基存在下にて実施する事ができる。塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ブチルリチウムのような有機金属化合物、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、ナトリウムメトキシドや

カリウム *t*-ブトキシドのような金属アルコキシドを用いる事ができる。反応温度としては-20℃から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。引き続き脱炭酸反応は酸性条件下実施する事ができる。酸としては塩酸、酢酸、硫酸、リン酸等を単独でまたはそれぞれの混合溶媒として用いる事ができる。反応温度としては室温から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第二十四工程の反応はベンゼン、トルエン、キシレン、エタノール、酢酸等の溶媒中または無溶媒にて実施する事ができる。触媒としてはピペリジンやピロリジン等の二級アミンまたは酢酸アンモニウム等の酢酸塩類を用いる事ができる。反応温度としては 0℃から 150℃にて、好適には溶媒の還流温度にて実施する事ができる。

第二十五工程の反応はパラジウム担持活性炭、白金担持活性炭、酸化白金、ロジウム担持アルミナ等の金属触媒存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中水素圧 98.1 kPa から 491 kPa で実施する事ができる。反応温度としては 0℃から 100℃にて、好適には室温から 80℃にて実施する事ができる。

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与或いは注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げる事ができる。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

(実施例 1)

2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル

4-メトキシベンズアルデヒド(8.17g, 60.0mmol)の塩化メチレン(250ml)溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷撹拌下無水塩化すず(IV)(7.02ml, 60.0mmol)を滴下した。室温で10分撹拌後2-クロロ-2-(メチルチオ)酢酸エチル(10.2g, 60.5mmol)と塩化メチレン(50ml)及び四塩化炭素(50ml)を混合した溶液を滴下した。16時間加熱還流後放冷し、反応液を氷水中に注ぎ、有機層を分別後水層を塩化メチレン抽出した。各有機層を合わせた後水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1v/v)にて精製し、7.51g(47%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

質量分析値(EI^+)(m/z): 268(M^+)

(実施例 2)

2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル

2-メチルチオ-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(7.50g, 28.0mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(3.94g, 33.6mmol)、ピペリジン(2.80ml, 28.3mmol)及びエタノール(100ml)を混合し14時間加熱還流した。放冷後氷冷撹拌下濃塩酸を加えて反応液を酸性とし氷水を加え30分撹拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール及び水で洗浄後乾燥して6.18g(60%)の表題化合物を黄色結晶として得た。質量分析値(EI^+)(m/z): 367(M^+)

(実施例 3)

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル

2-メチルチオ-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(6.18g, 16.8mmol)と酢酸(100ml)を混合し、攪拌下亜鉛粉末(46.0g, 706mmol)を加え 24 時間室温攪拌した。亜鉛を濾取し、酢酸洗浄し濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をメタノールから再結晶して 2.71g(50%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 321(M⁺)

(実施例 4)

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸エチル(1.29g, 4.01mmol)、濃塩酸(20ml)及び酢酸(20ml)を混合し 2.5 時間加熱還流した。放冷後氷水を加え析出した結晶を濾取し、水洗後乾燥して 1.13g(96%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 293(M⁺)

(実施例 5)

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]酢酸(440mg, 1.50mmol)、4-(トリフルオロメチル)アニリン(242L, 1.50mmol)、トリエチルアミン(210L, 1.51mmol)及び脱水 N,N-

ジメチルホルムアミド (5ml) を混合し、アルゴン雰囲気下、氷冷攪拌下シアノリン酸ジエチル(228L, 1.50mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後3日間放置した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄後乾燥し、472mg(72%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 436(M⁺)

(実施例 6)

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド (300mg, 0.687mmol)、10%パラジウム担持活性炭 (300mg) 及びテトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒 (2 : 1 v/v, 40ml) を混合し、室温にて初気圧 392 kPa で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン : 酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、172mg (57%) の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 194.5–196.5°C;

質量分析値(EI⁺)(m/z): 438(M⁺);

元素分析値(%) C₂₀H₁₇F₃N₂O₄S:

計算値(%) C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39.

実測値(%) C, 54.62; H, 3.81; N, 6.24.

(実施例 7)

5-[(4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

4-メトキシベンズアルデヒド(20.4g, 150mmol)、チアゾリジン-2,4-

ジオン(21.1g, 180mmol)、ピペリジン(12.8g, 150mmol)及びエタノール(150ml)を混合し 18 時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾過した。エタノールで洗浄後乾燥して 11.2g(32%)の表題化合物を黄色結晶として得た。また、濾液を濃塩酸で酸性とし析出した結晶を濾取し、エタノール及び水で洗浄後乾燥して更に 18.1g(51%, 合計 83%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 235(M⁺)

(実施例 8)

5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(6.00g, 25.5mmol)、10%パラジウム担持活性炭(6.00g)及びテトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒(2:1 v/v, 300ml)を混合し、室温にて初気圧 294 kPa で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 v/v)にて精製し、5.84g (97%)の表題化合物を無色粉末として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 237(M⁺)

(実施例 9)

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

濃硝酸(100ml)中に塩-氷冷攪拌下 5-[(4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(3.56g, 15.0mmol)を少量ずつ加えた。更に 3 時間攪拌後氷水中に反応液を注ぎ析出した結晶を濾取し水洗後乾燥して 3.04g(72%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 282(M⁺)

(実施例 10)

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(3.00g, 10.6mmol)、10%パラジウム担持活性炭(2.00g)及び酢酸エチルとエタノールとの混合溶媒(1:1 v/v, 200ml)を混合し、室温にて初気圧 294 kPa で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 v/v)にて精製し、2.55g (95%)の表題化合物を淡褐色結晶として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 252(M⁺)

(実施例 11)

5-[[4-メトキシ-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]フェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン(378mg, 1.50mmol)と脱水テトラヒドロフラン(5ml)を混合しアルゴン雰囲気中室温攪拌下4-トリフルオロメチルイソシアナート(0.236ml, 1.65mmol)を加え6時間室温攪拌した。一晩放置後反応液を濃縮し、残留物を塩化メチレンで再結晶し、375mg (57%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 202.0–204.0°C;

質量分析値(EI⁺)(m/z): 439(M⁺);

元素分析値(%) C₁₉H₁₆F₃N₃O₄S:

計算値(%) C, 51.93; H, 3.67; N, 9.56.

実測値(%) C, 51.80; H, 3.60; N, 9.58.

(実施例 12)

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(4.00g, 22.2mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(3.10g, 26.5mmol)、酢酸アンモニウム(3.40g, 44.1mmol)、酢酸(8ml)及びベンゼン(120ml)を混合し、反応に伴う水を除去しながら8時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾過し、ベンゼン及び20%のアセトン水で洗浄後乾燥し5.50g(88%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 280(M⁺)

(実施例 13)

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(841mg, 3.00mmol)、エタノール(20ml)及び濃塩酸(10ml)を混合し、室温攪拌下塩化すず(II)・2水和物(2.26g, 9.01mmol)を少量ずつ加えた。8時間室温攪拌後反応液を水中に注ぎ飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチル抽出した。抽出液は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して641mg(85%)の表題化合物を黄橙色粉末として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 250(M⁺)

(実施例 14)

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(561mg, 2.24mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(460mg, 2.25mmol)及び *N,N*-ジメチルホルムアミド(6ml)を混合し、アルゴン雰囲気下で氷冷撹拌下トリエチルアミン(250mg, 2.46mmol)及びシアノリン酸ジエチル(0.37ml, 2.44mmol)を加えた。さらに氷冷下20分撹拌後6時間室温撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ析出した結晶を濾取した。結晶を水洗後乾燥し873mg(89%)の表題化合物を黄色粉末として得た。

質量分析値(EI⁺)(*m/z*): 436(M⁺)

(実施例 15)

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(610mg, 1.40mmol)、10%パラジウム担持活性炭(600mg)及び酢酸エチルとエタノールとの混合溶媒(1:1 v/v, 150ml)を混合し、室温にて初気圧 343kPa で水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し濾液を濃縮した。残留物をエーテルより再結晶し598mg(98%)の表題化合物を無色微粉末として得た。

融点 147.0–149.0°C;

質量分析値(EI⁺)(*m/z*): 438(M⁺);

元素分析値(%) C₂₀H₁₇F₃N₂O₄S:

計算値(%) C, 54.79; H, 3.91; N, 6.39.

実測値(%) C, 54.71; H, 3.88; N, 6.33.

(実施例 16)

N-メトキシ-N-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド

公知 [公開特許公報 平 1-316363] の 5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸(6.70g, 37.2mmol)、トリエチルアミン(13.0ml, 93.3mmol)及びジクロロメタン(200ml)を混合し、氷冷攪拌下クロロ炭酸エチル(3.90ml, 40.8mmol)を加え 20 分攪拌した。次に *N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(4.35g, 44.6mmol)を加え 6 時間室温攪拌後一晩放置した。反応液を 1mol/l 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後有機層を分別後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=2:3v/v)にて精製し、6.56g (79%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値(EI⁺)(*m/z*): 223(M⁺)

(実施例 17)

N-メトキシ-N-メチル-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド

N-メトキシ-*N*-メチル-5-ホルミル-2-メトキシベンズアミド(6.56g, 29.4mmol)、エチレングリコール(8.20ml, 147mmol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物(110mg, 0.578mmol)及びトルエン(100ml)を混合し、生じる水を脱水装置を用いて除去しながら 4 時間還流した。放冷後酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン：酢酸エチル=1:2v/v)にて精製し、6.60g (84%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値(EI⁺)(*m/z*): 267(M⁺)

(実施例 18)

5'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン

N-メトキシ-*N*-メチル-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシベンズアミド(6.60g, 24.7mmol)と脱水テトラヒドロフラン(200ml)を混合し、アルゴン雰囲気下ドライアイス-アセトン浴を用いて冷却し、攪拌下 3.0mol/l よう化メチルマグネシウムのエーテル溶液(24.7ml, 74.1mmol)をゆっくり滴下した。滴下終了後氷冷下 1.5 時間攪拌した。氷冷攪拌下飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)を滴下した。有機層を分別後水層を酢酸エチルにて抽出した。各有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=4:1v/v)にて精製し、4.31g (79%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値(CI⁺)(*m/z*): 267(M+H)⁺

(実施例 19)

3-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酢酸エチル

脱水エーテル(15ml)中に氷冷攪拌下水素化ナトリウム(940mg, 23.5mmol)を加え、次に炭酸ジエチル(1.66g, 14.1mmol)を加え室温にて 30 分攪拌した。次に 5'-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2'-メトキシアセトフェノン(2.08g, 9.36mmol)と脱水テトラヒドロフラン(20ml)及びエタノール(0.05ml)を混合し、ゆっくり滴下した。滴下終了後 7 時間還流した。放冷後反応液を 2mol/l 塩酸(20ml)と酢酸エチル(30ml)の溶液に氷冷攪拌下ゆっくり注いだ。有機層を分別後水層を酢酸エチルにて抽出した。各有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシ

リカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン : 酢酸エチル=3:1v/v)にて精製し、1.44g (52%)の表題化合物を淡黄色油状物として得た。

質量分析値(CI⁺)(m/z): 267(M+H)⁺

(実施例 20)

3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

脱水テトラヒドロフラン(7ml)中に水素化ナトリウム(190mg, 4.75mmol)を加え、アルゴン雰囲気、氷冷攪拌下 3-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-オキソプロピオン酢酸エチル(1.40g, 4.76mmol)を脱水テトラヒドロフラン(10ml)に溶かしゆっくり滴下した。室温にて30分攪拌後 4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(1.30g, 4.44mmol)を脱水テトラヒドロフラン(3ml)に溶かし滴下した。滴下終了後18時間還流した。放冷後反応液を濃縮した。残留物に濃塩酸(3ml)と酢酸(10ml)を加え5時間還流した。放冷後氷水中に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン : 酢酸エチル=6:1v/v)にて精製し、911mg (61%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 336(M⁺)

(実施例 21)

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(5-ホルミル-2-メトキシ

フェニル)プロパン-1-オン(900mg, 2.68mmol)、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(377mg, 3.21mmol)、ピペリジン(265L, 2.68mmol)及びエタノール(10ml)を混合し 13 時間還流した。放冷後水冷攪拌下濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾過した。エタノール及び水で洗浄後乾燥し 906mg (78%)の表題化合物を黄色結晶として得た。

質量分析値(EI⁺)(m/z): 435(M⁺)

(実施例 22)

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(500mg, 1.15mmol)、10%パラジウム担持活性炭 500mg 及びテトラヒドロフラン(50ml)を混合し初気圧 392 kPa にて 8 時間中圧水素添加を行った。反応終了後触媒を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1v/v)にて精製し、444mg (88%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 103.0–104.5°C;

質量分析値(EI⁺)(m/z): 437(M⁺);

元素分析値(%) C₂₁H₁₈F₃NO₄S:

計算値(%) C, 57.66; H, 4.15; N, 3.20.

実測値(%) C, 57.84; H, 4.10; N, 3.25.

(実施例 23)

N-[4-(フェノキシ)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミド

実施例 6 と同様にして表題化合物を無色粉末として得た。

融点 82.0–84.0°C;

質量分析値(EI⁺)(m/z): 462(M⁺);

元素分析値(%) C₂₅H₂₂N₂O₅S · 1H₂O:

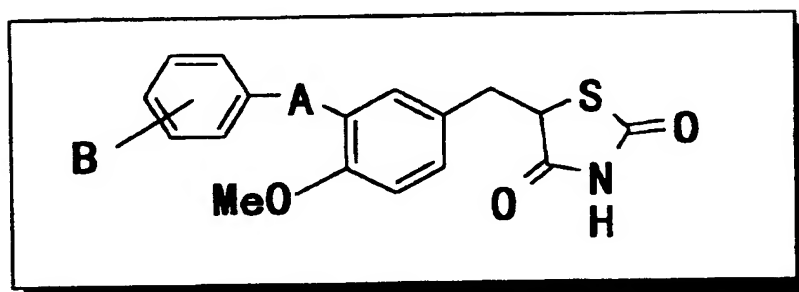
計算値(%) C, 62.49; H, 5.03; N, 5.83.

実測値(%) C, 62.21; H, 4.94; N, 6.07.

(実施例 24–26)

実施例 11 と同様にして表 1 の化合物を得た。

【表 1】



実施例	A	B	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
24	NHCONH	4-Me	171.5–172.5	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	計算値:C59.21,H4.97,N10.90 実測値:C59.41,H4.95,N10.84
25	NHCONH	4-Cl	236.0–238.0	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S	計算値:C53.27,H3.97,N10.35 実測値:C53.66,H3.83,N10.11
26	NHCONH	4-OC ₂ H ₅	195.0–197.0	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	計算値:C57.82,H5.09,N10.11 実測値:C57.57,H5.04,N10.05

(実施例 27)

N-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-(4-クロロフェニル)アセトアミド

5-[(3-アミノ-4-メトキシフェニル)メチル]チアゾリジン-2,4-ジ

オン(250mg, 0.991mmol)と脱水塩化メチレン(10ml)を混合し氷冷攪拌下 4-クロロフェニル酢酸(178mg, 1.04mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(228mg, 1.19mmol)を加え氷冷下 20 分攪拌した。反応液を水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は 5%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後濃縮し、残留物をメタノールとイソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶し、327mg (82%)の表題化合物を無色粉末として得た。

融点 182.0–183.0°C;

質量分析値(EI⁺)(m/z): 404(M⁺);

元素分析値(%) C₁₉H₁₇ClN₂O₄S:

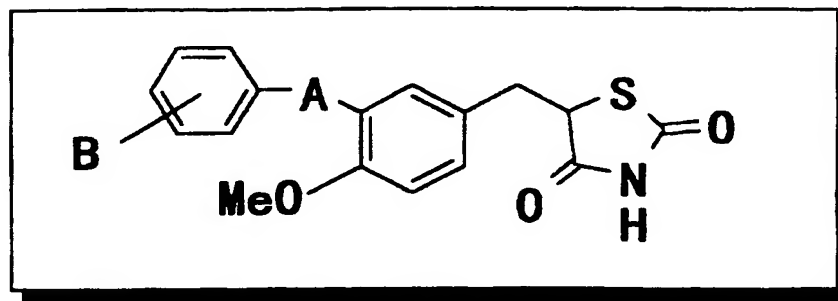
計算値(%) C, 56.36; H, 4.23; N, 6.92.

実測値(%) C, 56.27; H, 4.16; N, 6.88.

(実施例 28–36)

実施例 27 と同様にして表 2 の化合物を得た。

【表 2】



実施例	A	B	融点(°C)	示性式	元素分析(%)
28	CH ₂ CONH	4-Me	183.0- 185.0	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	計算値:C62.48,H5.24,N7.29 実測値:C62.32,H5.16,N7.21
29	CH ₂ CONH	4-OMe	124.0- 125.0	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ S •1/4H ₂ O	計算値:C59.32,H5.10,N6.92 実測値:C59.43,H4.90,N6.89
30	CH ₂ CONH	4-Ph(4-OMe)	205.0- 207.0	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ S •1/4H ₂ O	計算値:C64.92,H5.13,N5.82 実測値:C65.15,H5.06,N5.76
31	CH ₂ CONH	4-Ph(4-Me)	189.0- 191.0	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ S •1/4H ₂ O	計算値:C67.15,H5.31,N6.02 実測値:C67.36,H5.27,N6.08
32	CH ₂ CONH	4-Ph(4-Cl)	193.0- 195.0	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ S •1/4H ₂ O	計算値:C61.85,H4.46,N5.77 実測値:C61.91,H4.41,N5.72
33	CH ₂ CONH	4-OPh(4-Cl)	アモルファス	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₅ S	計算値:C60.42,H4.26,N5.64 実測値:C60.12,H4.28,N5.47
34	CH ₂ CONH	4-OCH ₂ Ph(4-OMe)	140.0- 141.0	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ S	計算値:C64.02,H5.17,N5.53 実測値:C64.03,H5.25,N5.38
35	CH ₂ CONH	4-OCH ₂ Ph(4-Me)	158.0- 160.0	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	計算値:C66.10,H5.34,N5.71 実測値:C66.42,H5.29,N5.63
36	CH ₂ CONH	4-OPh(4-Me)	186.0- 188.0	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	計算値:C65.53,H5.08,N5.88 実測値:C65.14,H5.19,N5.75

<生物活性>

(試験例 1)

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体に対する転写活性化試験

遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を 10%含む Ham's F-12 培地にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子の DNA 結合領域とヒト型 PPAR α 及び γ のリガンド結合領域 (*Biochemistry*, 1993, 32, 5598) との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド (STRATAGENE 社) 及び内部標準用の β -ガラクトシダーゼプラスミド (Promega 社) をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後被検化合物及び対照化合物 (PPAR γ の対照薬物としてトログリタゾン及びピオグリタゾン、PPAR α の対照

薬物として(8S)-HETE)をDMSOに溶かし、DMSOの最終濃度が0.01%となるように遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を10%含むHam's F-12培地で調製して培養し、24時間後にCAT活性及び β -ガラクトシダーゼ活性を測定した。

結果を表3に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α 及び γ に対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

【表3】

実施例	転写活性化作用	
	PPAR α	PPAR γ
	EC ₅₀ (μ mo/l)	EC ₅₀ (μ mo/l)
6	0.60	3.30
11	0.55	0.43
15	0.86	1.10
22	0.80	0.40
トログリタゾン	—	1.15
ピオグリタゾン	—	0.72
(8S)-HETE	1.30	—

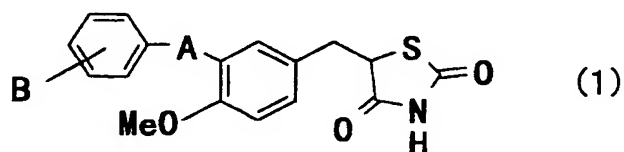
産業上利用可能性

上述の結果から、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体は優れたヒトPPAR転写活性化作用を有する新規な化合物群である。

これら本発明の化合物は、ヒト PPAR に対する作動活性を有する事から前述した糖尿病治療薬及び/又は高脂血症治療薬として有効な化合物と言える。

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、A の結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. A の結合様式が $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ である請求項 1 記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

3. A の結合様式が $-\text{NHCONH}-$ である請求項 1 記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

4. A の結合様式が $-\text{NHCOCH}_2-$ である請求項 1 記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

5. A の結合様式が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ である請求項 1 記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

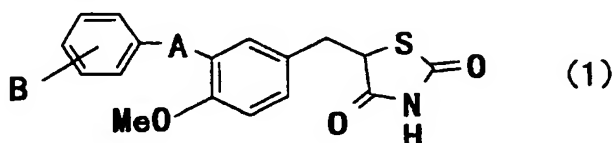
6. *N*-[2-メトキシ-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドである請求項 1 記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

7. 5-[[4-メトキシ-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド]フェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオンである請求項 1 記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

8. *N*-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシフェニル]アセトアミドである請求項 1 記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

9. 5-[[3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]-4-メトキシフェニル]メチル]チアゾリジン-2,4-ジオンである請求項 1 記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

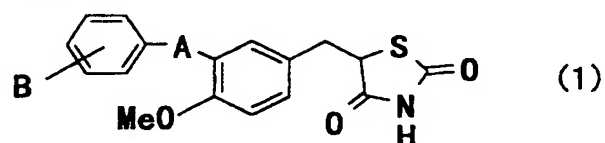
10. 一般式(1)



[式中、A の結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び -

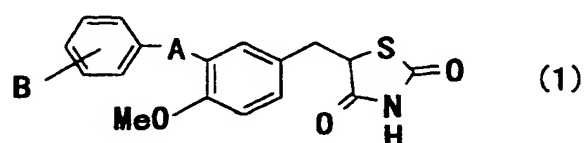
NHCOCH₂-を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする血糖低下薬。

1 1 . 一般式(1)



[式中、A の結合様式は -CH₂CONH-、-NHCONH-、-CH₂CH₂CO- 及び -NHCOCH₂-を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

1 2 . 一般式(1)



[式中、A の結合様式は $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 及び $-\text{NHCOCH}_2-$ を表し、B は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とするヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)アゴニスト。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426,

A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-333355, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 17 December, 1996 (17.12.96), Claims; Par. No. [0004]; example (Family: none)	1, 2, 6, 10-12 3-5, 7-9
A		
Y	JP, 9-48771, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97), Claims; Par. No. [0004]; example	1, 2, 6, 10-12 3-5, 7-9
A	& WO, 96/38428, A1 Claims; page 2, lines 2 to 6; example & EP, 846693, A1 & AU, 9658446, A & HU, 9802565, A2 & US, 6001862, A & US, 6030990, A & KR, 99022435, A	
Y	EP, 881219, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 December, 1998 (02.12.98), Claims; page 3, lines 34 to 37; example	1, 2, 6, 10-12 3-5, 7-9
A	& JP, 9-169746, A Claims; Par. No. [0006]; example & WO, 97/22600, A1 & CN, 1205695, A & AU, 9720116, A & US, 5948803, A	
Y	MURAKAMI, K., et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts	1, 2, 6, 10-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 September, 2000 (11.09.00)

Date of mailing of the international search report
26 September, 2000 (26.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05519

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α (PPAR- α) and PPAR- γ ", DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998), abstract; page 1841, right column, line 1 to page 1842, left column, line 4	3-5,7-9
Y	NOMURA, M., et al., "(3-Substituted Benzyl) thiazolidine-2, 4-diones as Structurally New	1,2,6,10-12
A	Antihyperglycemic Agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, pp.533-538 (Feb., 1999), Abstract; Tables 1, 2	3-5,7-9
Y	Tomohiro IDE, et al., "Zucker fatty Rat ni okeru Kanshishitsu Taishan itaisuru PPAR α Kasseikano Eikyoku", Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)	1,2,6,10-12
A		3-5,7-9
Y	MURAKAMI, K., et al., "Evidence for Direct Binding of Fatty Acids and Eicosanoids to Human Peroxisome Proliferators-Activated Receptor α ", Biochem. Biophys., Res. Commun., 260, pp.609-613 (Jul., 1999)	1,2,6,10-12
A		3-5,7-9
Y	WO, 97/32863, A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims; example & AU, 9722313, A	1,2,6,10-12
A		3-5,7-9
Y	EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13 September, 1989 (13.09.89), Claims & JP, 1-272573, A Claims	1,2,6,10-12
A	& WO, 89/08650, A & AU, 8931075, A & PT, 89913, A & IL, 89478, A & DK, 8901082, A & ZA, 8901682, A & FI, 9004414, A & NO, 9003862, A & US, 5061717, A & US, 5120754, A & US, 5223522, A	3-5,7-9
Y	JP, 9-301963, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97), Claims; Par. No. [0004] (Family: none)	1,2,6,10-12
A		3-5,7-9
A	JP, 10-87640, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98) (Family: none)	1-12

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05519

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426,
A61P3/06, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 8-333355, A (杏林製薬株式会社), 17. 12月. 1996 (17. 12. 96),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】, 実施例 (ファミリーなし)	3-5, 7-9
Y	J P, 9-48771, A (杏林製薬株式会社), 18. 2月. 1997 (18. 02. 97),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】, 実施例, & WO, 96/38428, A1, 特許請求の範囲, 第2頁2-6行, 実施例, & EP, 846693, A1, & AU, 9658446, A, & HU, 9802565, A2, & US, 6001862, A, & US, 6030990, A, & KR, 99022435, A	3-5, 7-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 09. 00

国際調査報告の発送日

26.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子 印

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 881219, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 2. 12月. 1998 (02. 12. 98),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 第3頁34-37行, 実施例, & JP, 9-169746, A, 特許請求の範囲, 【0006】, 実施例, & WO, 97/22600, A1, & CN, 1205695, A, & AU, 9720116, A, & US, 5948803, A	3-5, 7-9
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α (PPAR- α) and PPAR- γ ", DIABETES, 47, pp. 1841-1847 (1998), 要約, 1841頁右欄1行-1842頁左欄4行	1, 2, 6, 10-12
A		3-5, 7-9
Y	NOMURA, M., <i>et al.</i> , "(3-Substituted Benzyl)thiazolidine-2,4- diones as Structurally New Antihyperglycemic Agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, pp. 533-538 (Feb., 1999), 要約, Table 1, Table 2	1, 2, 6, 10-12
A		3-5, 7-9
Y	井手 智広ら, 「Zucker fattyラットにおける肝脂質代謝に対する PPAR α 活性化の影響」, Diabetes Frontier, 9(3), pp. 345-346 (1998)	1, 2, 6, 10-12
A		3-5, 7-9
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "Evidence for Direct Binding of Fatty Acids and Eicosanoids to Human Peroxisome Proliferators- Activated Receptor α ", Biochem. Biophys., Res. Commun., 260, pp. 609-613 (Jul., 1999)	1, 2, 6, 10-12
A		3-5, 7-9
Y	WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9722313, A	3-5, 7-9
Y	EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13. 9月. 1989 (13. 09. 89),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, & JP, 1-272573, A, 特許請求の範囲, & WO, 89/08650, A, & AU, 8931075, A, & PT, 89913, A, & IL, 89478, A, & DK, 8901082, A, & ZA, 8901682, A, & FI, 9004414, A, & NO, 9003862, A, & US, 5061717, A, & US, 5120754, A, & US, 5223522, A	3-5, 7-9
Y	JP, 9-301963, A (杏林製薬株式会社), 25. 11月. 1997 (25. 11. 97),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】 (ファミリーなし)	3-5, 7-9
A	JP, 10-87640, A (杏林製薬株式会社), 7. 4月. 1998 (07. 04. 98) (ファミリーなし)	1-12

PCT




国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 KP-5542-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/05519	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 23.08.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 杏 林 製 薬 株 式 会 社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 19.03.01	国際予備審査報告を作成した日 03.09.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒 木 英 則 	4 C 9 7 3 6
電話番号 03-3581-1101 内線 3450		



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|--------------------------|------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならないが、本報告に添付する。)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-12	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	3, 4, 7, 8	有
	請求の範囲	1, 2, 5, 6, 9-12	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-12	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

見解は、国際調査報告で引用された以下の文献に基づいて示される。

文献1: JP, 8-333355, A (杏林製薬株式会社)

文献2: JP, 9-48771, A (杏林製薬株式会社)

文献3: MURAKAMI, K., *et al.*, DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998)

文献4: NOMURA, M., *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, pp.533-538 (Feb., 1999)

文献5: 井手 智広ら, Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)

文献6: MURAKAMI, K., *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 260, pp.609-613 (Jul., 1999)

文献7: WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社)

文献8: EP, 332331, A2 (PFIZER INC.)

○請求の範囲1, 2, 5, 6, 9-12について

文献1の特許請求の範囲、【0004】段落及び実施例、並びに文献2の特許請求の範囲、【0004】段落及び実施例には、一般式(I)で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリルベンズアミド誘導体が血糖低下作用及び脂質低下作用を示すことが記載されている。

文献3の要約、第1841頁右欄1行-第1842頁左欄4行及びFig.1、文献4の要約、表1ないし2及び第537頁第3段落、文献5の全文並びに文献6の要約及び結果には、KRP-297及びその誘導体がPPARアゴニストであって、血糖低下作用及び脂質低下作用を示すことが記載されている。

そして請求の範囲1, 2, 5, 6, 9-12に係る発明と文献1ないし6に記載されたものとを比較すると、前者が有効成分である化合物の化学構造中、ベンゼン環同士をつなぐ結合として-CH₂CONH-、-NHCONH-、-CH₂CH₂CO-及び-NHCOCH₂-からなるAであるとされるのに対し、後者はいずれもAに相当する部分が-CH₂NHCO-である点で両者は相違する。

しかしながら、文献7の特許請求の範囲、第1頁最下行-第2頁13行及び実施例並びに文献8の特許請求の範囲にもあるように、文献1ないし6と共通の骨格であるp-(2, 4-ジオキソチアゾリル-5-メチル)フェニル基に-CH₂CONH-や-CH₂CH₂CO-が結合した化合物が血糖低下作用や脂質低下作用を示すことが公知であるから、文献1ないし6に記載の化合物の-CH₂NHCO-にかえて-CH₂CONH-や-CH₂CH₂CO-を用いてみることに、当業者が格別の創意を要するとは認められない。

したがって、請求の範囲1, 2, 5, 6, 9-12に係る発明は、文献1ないし8の記載により、進歩性を有しない。

(以下、続葉に続く。)



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

○請求の範囲 3, 4, 7, 8 について

文献 1 ないし 8 のいずれにおいても、ベンゼン環同士を介する結合として -NHCONH- や $\text{-NHCOCH}_2\text{-}$ に相当するものが記載されていないため、当業者といえどもかかる結合を容易に選択することができたものとは認められない。

したがって、請求の範囲 3, 4, 7, 8 に係る発明は、文献 1 ないし 8 にある記載によっても依然として進歩性を有する。



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

AUG 29 2002

TECHNICAL CENTER 1600/2900

10/049645

Applicant's or agent's file reference p1272 wo	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/08224	International filing date (day/month/year) 23 August 2000 (23.08.00)	Priority date (day/month/year) 27 August 1999 (27.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B65D 23/08		
Applicant SCHOTT GLAS		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 February 2001 (02.02.01)	Date of completion of this report 19 July 2001 (19.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08224

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-13, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-19, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

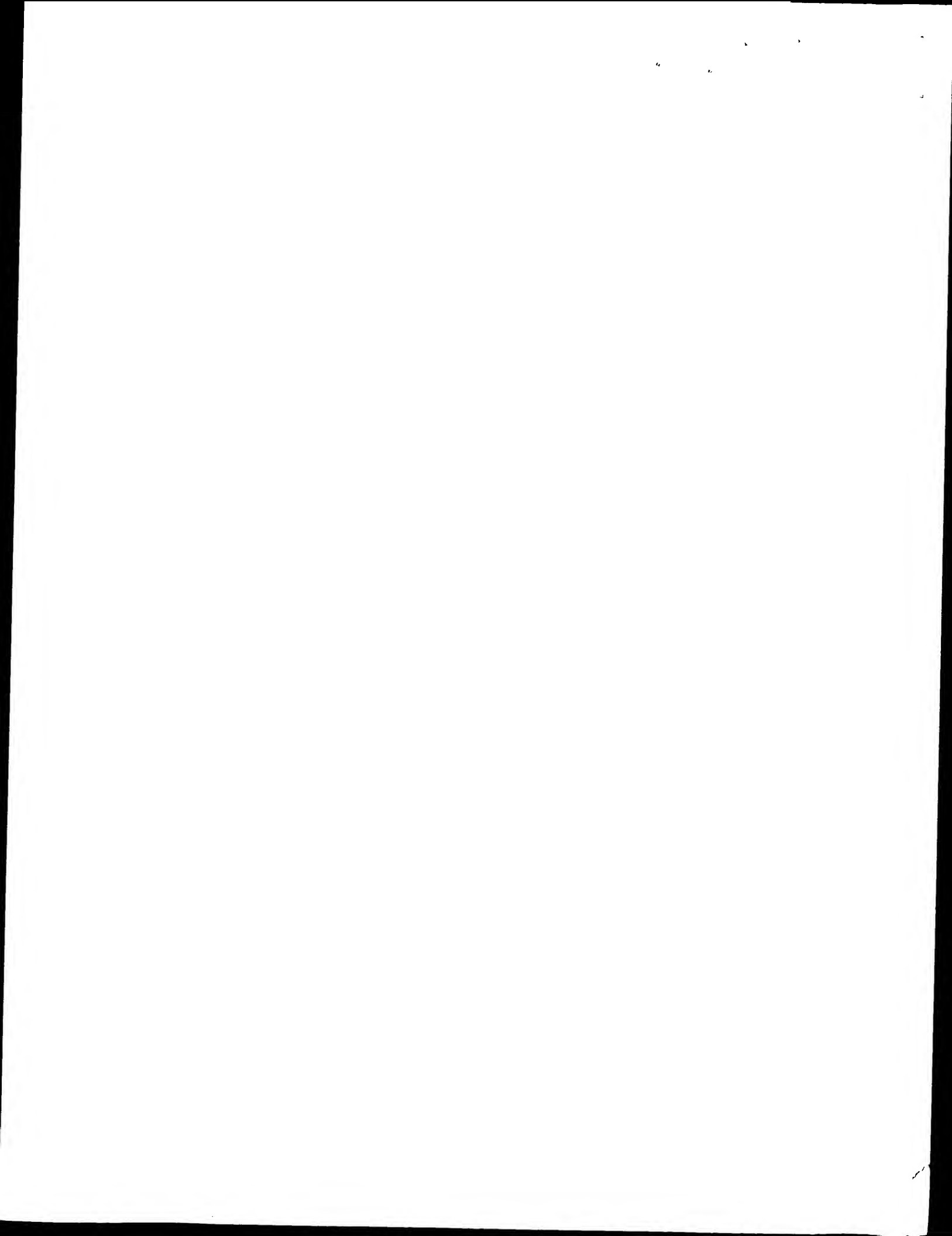
☒ the drawings, sheets/fig 1, 2, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/08224

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The available prior art gives no indication of the coating technique for glass containers which is characterised in the claims, nor of the containers produced thereby.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08224

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The claims are not drafted in the two-part form defined by PCT Rule 6.3(b). The claims do not contain reference signs (PCT Rule 6.2(b)).

The subclaims are largely not covered by the description.

66

...

...

...

107
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KP-5542-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/05519	International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date (day/month/year) 23 August 1999 (23.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 277/34, A61K 31/426, A61P 3/06, 3/10, 43/00		
Applicant KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 March 2001 (19.03.01)	Date of completion of this report 03 September 2001 (03.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05519

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☒ the international application as originally filed

☐ the description: _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the claims: _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings: _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description: _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PC P 00/05519

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	3, 4, 7, 8	YES
	Claims	1, 2, 5, 6, 9-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

This opinion is based on the following documents cited in the international search report.

Document 1: JP, 8-333355, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 2: JP, 9-48771, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 3: K. Murakami et al., Diabetes, 47, pp. 1841-1847 (1998)

Document 4: M. Nomura et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, pp. 533-538 (Feb. 1999)

Document 5: Tomohire Ide et al., Diabetes Frontier, 9 (3), pp. 345-346 (1998)

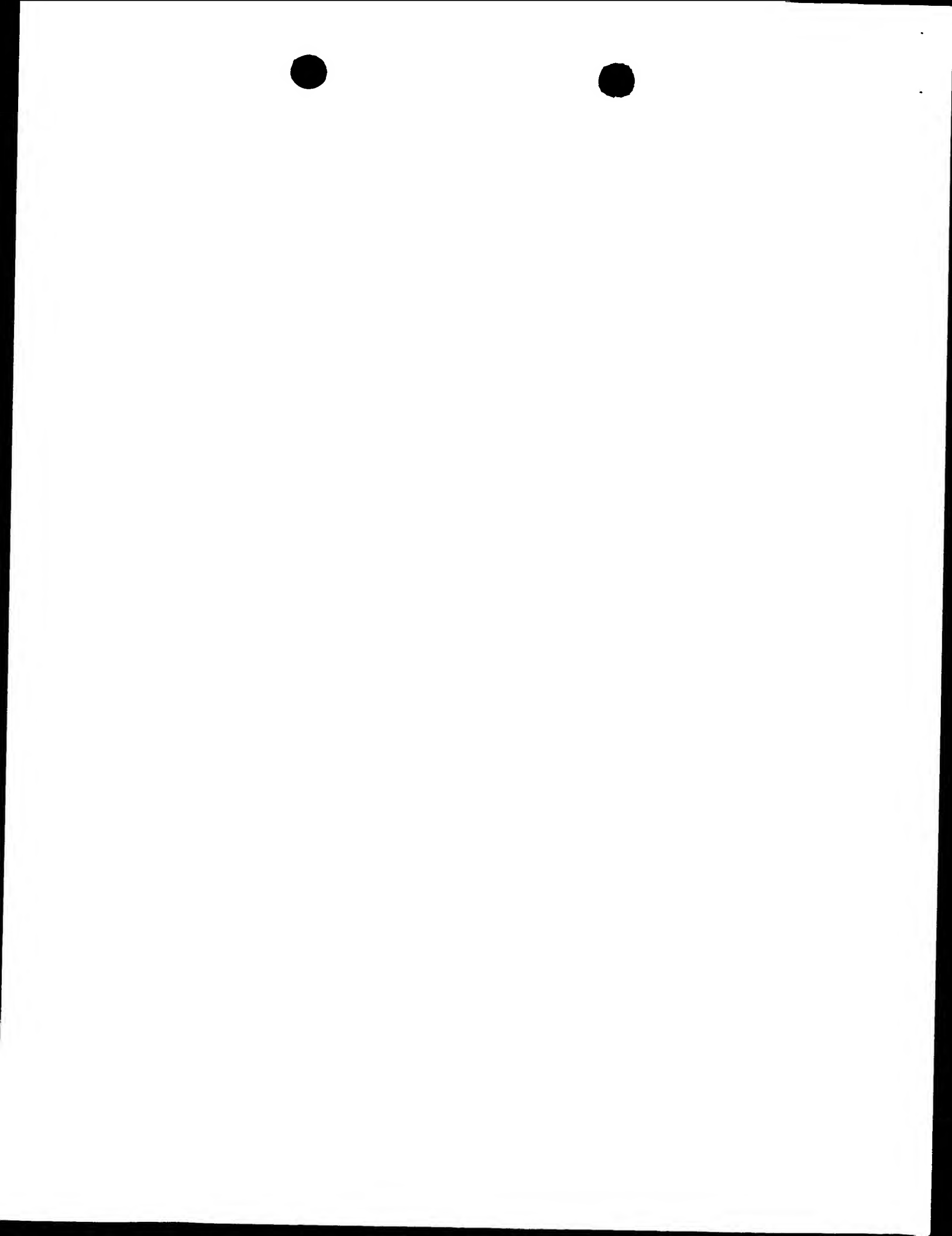
Document 6: K. Murakami et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 260, pp. 609-613 (July 1999)

Document 7: WO, 97/32863, A1 (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 8: EP, 332331, A2 (Pfizer Inc.)

Claims 1, 2, 5, 6, 9-12

Document 1, claims, paragraph [0004] and examples, and Document 2, claims, paragraph [0004] and examples, disclose N-benzylidioxothiazolylbenzamide derivatives represented by general formula (I) which show an effect in lowering blood glucose and lowering blood lipid.



Document 3, abstract, page 1841, right column, line 1 to page 1842, left column, line 4 and Fig. 1, Document 4, abstract, Tables 1 and 2 and page 537, paragraph 3, Document 5, entire text, and Document 6, abstract and results, disclose KRP-297 and derivatives thereof as PPAR agonists which lower blood glucose and lower blood lipid.

Comparing the inventions set forth in Claims 1, 2, 5, 6 and 9-12 with the inventions disclosed in Documents 1-6, the difference between the two is that in the former, the link between the two benzene rings is A, comprising $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ or $-\text{NHCOCH}_2-$, whereas in all of the latter the group corresponding to A is $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$.

However, it is known, from Document 7, claims, page 1, bottom line to page 2, line 13 and examples, and Document 8, claims, for example, that compounds in which the basic structure common to Documents 1 to 6, namely a p-(2,4-dioxothiazolyl-5-methyl)phenyl group, is bound by $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ lower blood glucose and lower blood lipid. Consequently, investigation of the use of $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ instead of $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ in compounds disclosed in Documents 1 to 6 does not require special inventive skill of a person skilled in the art.

Therefore, the inventions set forth in Claims 1, 2, 5, 6 and 9-12 do not involve an inventive step in the light of Documents 1 to 8.

Claims 3, 4, 7 and 8

None of Documents 1 to 8 disclose compounds in which the two benzene rings are linked through $-\text{NHCONH}-$ or $-\text{NHCOCH}_2-$, and hence a person skilled in the art could not easily select these linking groups.

Therefore, the disclosures in Documents 1 to 8 do not take away the inventive step of the inventions set forth in Claims 3, 4, 7 and 8.



国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔P C T 1、8 条、P C T 規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 KP-5542-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/05519	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 23.08.99
出願人(氏名又は名称) 杏 林 製 薬 株 式 会 社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT 18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 D 277/34, A 61 K 31/426, A 61 P 3/06, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 D 277/34-277/36, A 61 K 31/425-31/426,
A 61 P 3/06, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 8-333355, A (杏林製薬株式会社), 17. 12月. 1996 (17. 12. 96),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】, 実施例 (ファミリーなし)	3-5, 7-9
Y	J P, 9-48771, A (杏林製薬株式会社), 18. 2月. 1997 (18. 02. 97),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】, 実施例, & W0, 96/38428, A1, 特許請求の範囲, 第2頁2-6行, 実施例, & EP, 846693, A1, & AU, 9658446, A, & HU, 9802565, A2, & US, 6001862, A, & US, 6030990, A, & KR, 99022435, A	3-5, 7-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 09. 00

国際調査報告の発送日

26.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4 C

9 7 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 881219, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 2. 12月. 1998 (02. 12. 98),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 第3頁34-37行, 実施例, & JP, 9-169746, A, 特許請求の範囲, 【0006】, 実施例, & WO, 97/22600, A1, & CN, 1205695, A, & AU, 9720116, A, & US, 5948803, A	3-5, 7-9
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α (PPAR- α) and PPAR- γ ", DIABETES, 47, pp. 1841-1847 (1998),	1, 2, 6, 10-12
A	要約, 1841頁右欄1行-1842頁左欄4行	3-5, 7-9
Y	NOMURA, M., <i>et al.</i> , "(3-Substituted Benzyl)thiazolidine-2,4- diones as Structurally New Antihyperglycemic Agents",	1, 2, 6, 10-12
A	Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, pp. 533-538 (Feb., 1999), 要約, Table 1, Table 2	3-5, 7-9
Y	井手 智広ら, 「Zucker fattyラットにおける肝脂質代謝に対する PPAR α 活性化の影響」,	1, 2, 6, 10-12
A	Diabetes Frontier, 9(3), pp. 345-346 (1998)	3-5, 7-9
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "Evidence for Direct Binding of Fatty Acids and Eicosanoids to Human Peroxisome Proliferators- Activated Receptor α ", Biochem. Biophys., Res. Commun.,	1, 2, 6, 10-12
A	260, pp. 609-613 (Jul., 1999)	3-5, 7-9
Y	WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9722313, A	3-5, 7-9
Y	EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13. 9月. 1989 (13. 09. 89),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, & JP, 1-272573, A, 特許請求の範囲, & WO, 89/08650, A, & AU, 8931075, A, & PT, 89913, A, & IL, 89478, A, & DK, 8901082, A, & ZA, 8901682, A, & FI, 9004414, A, & NO, 9003862, A, & US, 5061717, A, & US, 5120754, A, & US, 5223522, A	3-5, 7-9
Y	JP, 9-301963, A (杏林製薬株式会社), 25. 11月. 1997 (25. 11. 97),	1, 2, 6, 10-12
A	特許請求の範囲, 【0004】 (ファミリーなし)	3-5, 7-9
A	JP, 10-87640, A (杏林製薬株式会社), 7. 4月. 1998 (07. 04. 98) (ファミリーなし)	1-12



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426,
A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-333355, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 17 December, 1996 (17.12.96), Claims; Par. No. [0004]; example (Family: none)	1, 2, 6, 10-12 3-5, 7-9
Y	JP, 9-48771, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97), Claims; Par. No. [0004]; example & WO, 96/38428, A1 Claims; page 2, lines 2 to 6; example & EP, 846693, A1 & AU, 9658446, A & HU, 9802565, A2 & US, 6001862, A & US, 6030990, A & KR, 99022435, A	1, 2, 6, 10-12 3-5, 7-9
Y	EP, 881219, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 December, 1998 (02.12.98), Claims; page 3, lines 34 to 37; example & JP, 9-169746, A Claims; Par. No. [0006]; example & WO, 97/22600, A1 & CN, 1205695, A & AU, 9720116, A & US, 5948803, A	1, 2, 6, 10-12 3-5, 7-9
Y	MURAKAMI, K., et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts	1, 2, 6, 10-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 September, 2000 (11.09.00)

Date of mailing of the international search report
26 September, 2000 (26.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05519

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α (PPAR- α) and PPAR- γ ", DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998), abstract; page 1841, right column, line 1 to page 1842, left column, line 4	3-5,7-9
Y	NOMURA, M., et al., "(3-Substituted Benzyl) thiazolidine-2, 4-diones as Structurally New	1,2,6,10-12
A	Antihyperglycemic Agents", Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, pp.533-538 (Feb., 1999), Abstract; Tables 1, 2	3-5,7-9
Y	Tomohiro IDE, et al., "Zucker fatty Rat ni okeru Kanshishitsu Taishan itaisuru PPAR α Kasseikano Eikyoku",	1,2,6,10-12
A	Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)	3-5,7-9
Y	MURAKAMI, K., et al., "Evidence for Direct Binding of Fatty	1,2,6,10-12
A	Acids and Eicosanoids to Human Peroxisome Proliferators-Activated Receptor α ", Biochem. Biophys., Res. Commun., 260, pp.609-613 (Jul., 1999)	3-5,7-9
Y	WO, 97/32863, A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97),	1,2,6,10-12
A	Claims; example & AU, 9722313, A	3-5,7-9
Y	EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13 September, 1989 (13.09.89),	1,2,6,10-12
A	Claims & JP, 1-272573, A	3-5,7-9
	Claims & WO, 89/08650, A & AU, 8931075, A	
	& PT, 89913, A & IL, 89478, A	
	& DK, 8901082, A & ZA, 8901682, A	
	& FI, 9004414, A & NO, 9003862, A	
	& US, 5061717, A & US, 5120754, A	
	& US, 5223522, A	
Y	JP, 9-301963, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97),	1,2,6,10-12
A	Claims; Par. No. [0004]. (Family: none)	3-5,7-9
A	JP, 10-87640, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98) (Family: none)	1-12

